

Zur Hippursäureausscheidung nach Medikamenteneinnahme

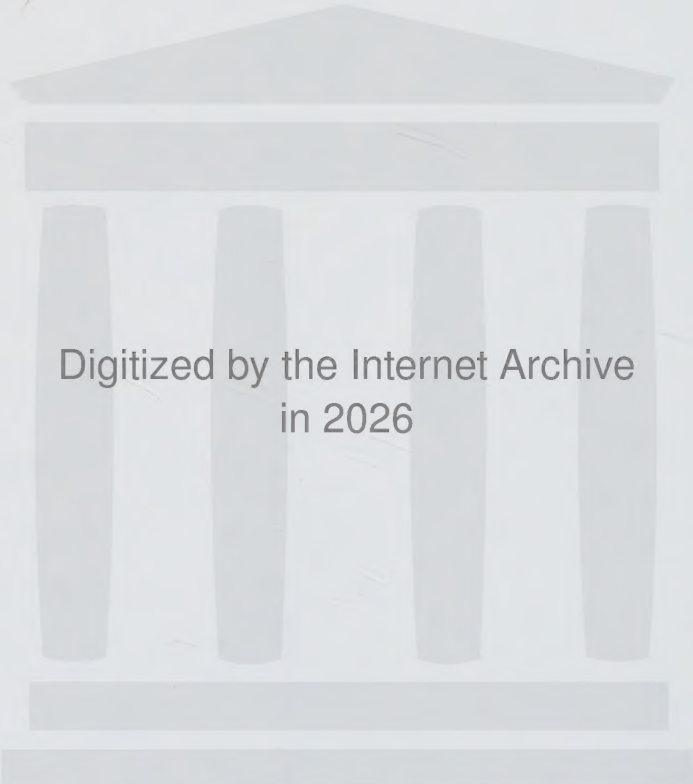
von

Karl Adolf De Shrage

aus

Fürth

1973 # 344



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548407_0030

Aus dem Institut für Rechtsmedizin
der Universität Erlangen-Nürnberg
em. Direktor: Professor Dr. Dr. E. Weinig

Zur Hippursäureausscheidung nach Medikamenteneinnahme

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt

von

Karl Adolf De Shrage

aus

Fürth

Zur Hippokratiseidescheidung nach
Medikamenteneinnahme

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines
Dr. med. und zur Erlangung der
Erlaubnis zur Ausübung der
Heilpraxis in der
Landes-Heilpraxis



Dekan: Prof. Dr. Dr. H. Pauly

Referent: Prof. Dr. Dr. M. Geldmacher von Mallinckrodt

Korreferent: Prof. Dr. Dr. E. Weinig

Tag der mündlichen Prüfung: 31. Juli 1973

Disposition

	Seite
A) <u>EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG</u>	5
1. Medikation und Hippursäure- bzw. Benzoe- säureausscheidung	5
2. Ergebnisse von Harnuntersuchungen nach Walz	5
3. Benzoesäure als Zerfallsprodukt von Hippursäure bei der Harnanalyse	6
4. Abwesenheit von Benzoesäure in frischen Harnproben	6
5. Problemstellung	7
B) <u>THEORETISCHE VORBEMERKUNGEN ÜBER DIE HIPPURSÄURE</u>	8
1. Die Komponenten	8
a) Benzoesäure	8
b) Glykokoll	9
2. Entgiftung der Benzoesäure	9
3. Tägliche Ausscheidung von Hippursäure	10
4. Faktoren, welche die Hippursäuremenge im Urin beeinflussen	11
a) Exogene Faktoren	11
a-1 Nahrungsmittel	11
a-2 Pharmaka	11
b) Endogene Bildung der Hippursäure	13
b-1 Karenzversuche	13
b-2 Diätkost	13

	Seite
C) <u>FRÜHERE VORBEREITENDE UNTERSUCHUNGEN</u>	15
1. Allgemeines	16
2. Verwendetes Material	16
3. Versuchsperson	16
4. Zeitlicher Ablauf der Versuche	17
5. Experimentelles Vorgehen	18
a) Einnahme des Barbiturates	18
b) Aufarbeitung der Urinausscheidungen	19
6. Gefundene Metaboliten nach Verabreichung von Speda ^R und Isoamyl-Speda	20
D) <u>UV-SPEKTROPHOTOMETRISCHE AUSWERTUNG DER HIPPUR- SÄUREFRAKTIONEN VON DREI BARBITURAT-VERSUCHEN</u>	22
1. Ermittlung der benötigten Werte	22
2. Herstellung der Hippursäureeichkurve	23
3. Darstellung der Hippursäureausscheidung unter verschiedenen Gesichtspunkten	23
a) Hippursäuremenge einzelner Urinproben in zeitlichem Ablauf	23
b) Tagesausscheidung	24
4. Vermutliche Ursache der stark schwankenden Werte	25
E) <u>DISKUSSION UND ZUSAMMENFASSUNG</u>	26
F) <u>DARSTELLUNG DER GEFUNDENEN HIPPURSÄUREMENGEN IN TABELLEN UND GRAPHISCHER FORM IM ZEITLICHEN ABLAUF</u>	26
G) <u>LITERATUR</u>	35

A) EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

1. Medikation und Hippursäure-, bzw. Benzoessäure-ausscheidung

Hippursäure und Benzoessäure gehören nach der älteren Literatur (siehe Kadelburg 1971) zu den Substanzen, die normalerweise in wechselnden Mengen im menschlichen Urin vorkommen. Nach Einnahme verschiedener Medikamente wurde öfters eine der beiden Substanzen oder Derivate derselben im Urin nachgewiesen. Dies gilt sicher für Medikamente oder Verbindungen, die Benzoessäure oder Verbindungen hiervon enthalten, oder aus denen diese im Stoffwechsel freigesetzt werden.

2. Ergebnisse von Harnuntersuchungen nach Walz

Bei Harnuntersuchungen nach therapeutischer Adalineinnahme stellte Walz (1954) eine deutliche Vermehrung der Benzoessäure im Urin des nächsten Tages fest, die besonders auffallend nach erstmaliger Medikation bzw. Verabreichung nach Pausen von mehreren Wochen ausfiel. Hippursäure trat in stark wechselnden Mengen auf. Entsprechende Ergebnisse brachten Schmidt (1956) Versuche mit Persedon, Cliradon, Barbituraten und verschiedenen Pyrazolonderivaten.

3. Benzoessäure als Zerfallsprodukt von Hippursäure bei der Harnanalyse

Das Auftreten von Benzoessäure führt Deisel (1955) aber für seinen sehr ähnlichen Versuch auf teilweisen Zerfall der Hippursäure durch Vakuumsublimation bei Temperaturen über 200° C zurück, die zur Analyse der Harnextrakte angewandt wurden, da er bei niedrigeren Temperaturen keine Benzoessäure fand. Dieser Befund kann als Hinweis angesehen werden, daß möglicherweise allein die Hippursäure als Folge einer Medikamenteneinnahme vermehrt auftritt.

4. Abwesenheit von Benzoessäure in frischen Harnproben

Ziener (1971) konnte bei Harnanalysen in frischen Harnproben nur Hippursäure nachweisen, während Benzoessäure in Harnproben gefunden wurde, die längere Zeit gelagert worden waren. Die Umsetzung von Hippursäure zu Benzoesäure und Glykokoll im Urin erfolgt unter Umständen durch ein sehr stabiles Ferment, die Hippuricase, die wochenlang haltbar ist und u.a. in Bakterien und Schimmelpilzen vorkommt. Sie befindet sich im Körper physiologisch zur Synthese von Hippursäure in Leber und Niere. Bei einem pH-Wert von über 5,4 spaltet die Hippuricase jedoch Hippursäure.

5. Problemstellung

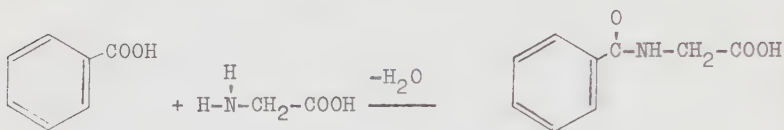
Aufgabe meiner Arbeit war es, die Hippursäureausscheidung über einen Zeitraum von 10 Tagen nach einmaliger Einnahme des Barbiturates Speda^R bzw. 5-Vinyl-5-(3'-methylbutyl)-barbitursäure quantitativ zu bestimmen.

B) THEORETISCHE VORBEMERKUNGEN ÜBER DIE HIPPURSAURE

(siehe Kadelburg 1971)

1. Die Komponenten

Die Komponenten der Hippursäure sind Benzoesäure und Glykokoll.



Benzoessäure

Glykokoll

Hippursäure

a) Benzoessäure

Die Benzoessäure, eine einfache aromatische Verbindung, gelangt hauptsächlich in der Form der nicht aromatisierten Vorstufe als Chinasäure durch vegetabilische Bestandteile der Nahrung in den Organismus oder wird als Benzoesäure oder Parahydroxybenzoessäure, die wegen ihrer bakteriostatischen Wirkung weit verbreitete Konservierungsmittel sind, aufgenommen (Derache et Gourdon 1963, van Sumere und Mitarb. 1969, Möller 1961). Dazu fallen noch kleinere Mengen aus dem Eiweißstoffwechsel (Vollgraff

1967, Lang 1960, Bernhard und Mitarb. 1955) aus Fäulnisvorgängen im Darm (Struwe 1953) und fermentativen Prozessen an (Vollgraff 1967).

b) Glykokoll

Zur Entgiftung der Benzoesäure benötigt der Organismus Glykokoll. Diese nicht essentielle Aminosäure, die in geringer Konzentration frei im Blut, in Geweben und Organen vorliegt, kann vom Organismus zur Verfügung gestellt werden, entweder synthetisch aus Zwischenprodukten des Kohlenhydrat- und Eiweißstoffwechsels, oder hydrolytisch durch Freisetzung von Glykokoll aus gespeicherten Proteinen (Struwe 1953, Löwe und Wilhams 1965, Flaschenträger und Lehnartz 1957, Garfinkel und Lajtha 1963).

2. Entgiftung der Benzoesäure

Der Organismus eliminiert die Benzoesäure, die unter normalen Umständen rasch resorbiert (Schanker und Mitarb. 1958, Vogel und Mitarb. 1966) und nicht gespeichert wird (Lang 1960), zu einem großen Teil indem er sie mit Glykokoll konjugiert und als Hippursäure entgiftet ausscheidet.

Flaschenträger und Lehnartz (1957) sprechen von 90 % Hippursäure-entgifteter Benzoessäure, La Dou und Mitarb. (1962) fanden nach Benzoessäureinjektion 95 % als Hippursäure im Urin wieder. Ihre Werte ermittelten sie mit Hilfe der Chromatographie. Bridges und Mitarb. (1970) wiesen in Versuchen mit C^{14} markierter Benzoessäure nach, daß 1 mg/kg Körpergewicht Benzoessäure vollkommen in Hippursäure verwandelt wird und zwar 97 % nach 4 Stunden, 100 % nach 12 Stunden. Leider wurden diese Versuche nur an zwei Probanden durchgeführt, sodaß sie für allgemeingültige Aussagen nicht ausreichend sind.

3. Tägliche Ausscheidung von Hippursäure

Die Angaben verschiedener Autoren über die tägliche normale Ausscheidung beim Menschen differieren; eine gewisse Einheitlichkeit herrscht lediglich in der Festsetzung der Maximalausscheidung. Sie wird mit 1 g/Tag angegeben. Die Aussage, daß Herbivoren bedeutend mehr Hippursäure ausscheiden als Omnivoren, gilt auch für die menschliche Ernährung (Lang 1960).

4. Faktoren, welche die Hippursäuremenge im Urin beeinflussen

a) Exogene Faktoren

a-1 Nahrungsmittel

Von den Faktoren exogener Natur, welche die normale Hippursäureausscheidung bestimmen, nehmen besonders die Nahrungsmittel eine entscheidende Stellung ein. Bei ihnen lassen sich zwei Gruppen unterscheiden:

Nahrungsmittel, bei denen der die Hippursäureausscheidung beeinflussender Stoff unbekannt ist;

Nahrungsmittel, bei denen der Vorläufer für die Hippursäurevermehrung bekannt ist.

Jede Gruppe wiederum unterteilt sich nach ihrem Abbau im Stoffwechsel in Benzoesäure oder Glycin liefernde Stoffe.

Hauptursprung für eine erhöhte Hippursäureausscheidung ist die in vielen pflanzlichen Nahrungsmitteln enthaltene Chinasäure, die im menschlichen Organismus zu Benzoesäure umgewandelt wird.

a-2 Pharmaka

Erst in den letzten Jahren wurden verstärkt Experimente durchgeführt, die klären sollten, in welchem Umfang die

Hippursäuresynthese und -ausscheidung von der Medikation beeinflusst wird (Logemann und Mitarb. 1963, Kirschenbaum 1963, Liegler und Mitarb. 1969). Dabei gilt es, sorgfältig zwischen bewiesenen Korrelationen und vermuteten Zusammenhängen zu trennen. Aus der Tatsache, daß die einzelnen Autoren (La Dou und Mitarb. 1962, Johannsen und Mitarb. 1962, Vollgraff 1967 u.a.) bei der Durchführung des Quick-Tests eine medikamentenfreie Phase mehrere Tage vor Beginn der Probe für unbedingt erforderlich halten, um mögliche Fehlerquellen auszuschließen, läßt sich folgern, daß sie Einflüsse größeren Ausmaßes von dieser Seite her annehmen, die sich nicht nur auf die allgemein bekannte Wirkung der Salicylsäurepräparate beschränken, nach deren Gabe vermehrt ein Hippursäurederivat im Urin auftritt. Die Salicylsäure, eine o-Hydroxybenzoesäure und einige ihrer Derivate sind Bestandteile zahlreicher Pharmaka. Die Salicylsäure, die verhältnismäßig schnell resorbiert wird, scheidet der menschliche Organismus teils unverändert als freie Salicylsäure, teils als Gentisinsäure und Glucuronid, zum größten Teil aber mit Glykokoll gepaart als Salicylursäure (o-Hydroxyhippursäure) aus.

b) Endogene Bildung der Hippursäure

b-1 Karenzversuche

Unter gewöhnlichen Gesundheits- und Ernährungsbedingungen stellt die Hippursäure einen normalen Bestandteil des menschlichen und zum größten Teil auch des tierischen Organismus dar. Während Glykokoll eine für den Aufbau des Organismus und für die Entgiftung von Stoffwechselprodukten notwendige Aminosäure ist, die der Körper selbst zu synthetisieren vermag, gelangt die Benzoesäure als Abbauprodukt des Stoffwechsels vorwiegend durch exogene Zufuhr oder in Form ihrer Vorläufer in den Organismus.

Nun konnte aber bei fastenden und hungernden menschlichen und tierischen Organismen ebenso Hippursäure im Urin nachgewiesen werden, so daß die Vermutung naheliegt, daß die Bildung von Hippursäure auch ohne äußere Einflüsse endogen aus unbekannten Prozessen erfolgen kann (Wu und Elliott 1961, Kramer und Mitarb. 1965, Armstrong und Mitarb. 1956).

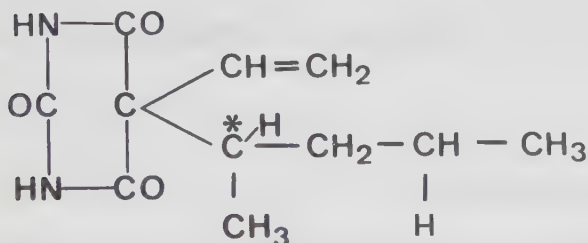
b-2 Diätkost

Armstrong und Mitarb. (1955) verordneten drei Probanden zunächst über mehrere Tage eine normale Ernährung und

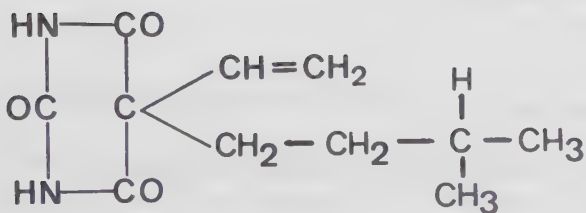
stellten eine Diät kost zusammen, welche die Versuchspersonen über weitere fünf Tage einnehmen mußten. Die Diät kost setzte sich aus benzoessäurefreien Bestandteilen zusammen. Bei den Versuchspersonen war während der natürlichen Verpflegung eine weit höhere Hippursäureausscheidung zu beobachten als bei der Diät kost; es blieb jedoch auch bei der Versuchsernährung ein gewisser Betrag an Hippursäure im Urin nachweisbar. Diese Menge entsteht endogen, unbeeinflusst von exogenen Faktoren.

C) FRÜHERE VORBEREITENDE UNTERSUCHUNGEN

In dem Zeitraum 1969/70 führte Fröhlich (1971) am hiesigen Institut Untersuchungen über die Metaboliten von Speda^R und 5-Vinyl-5-(3'methylbutyl)barbitursäure ("Isoamyl-Speda") durch.



Speda^R



5-Vinyl-5-(3'methylbutyl)barbitursäure (Isoamyl-Speda)

*) = asymmetrisches C - Atom

1. Allgemeines

Von der Versuchsperson wurde das Barbiturat in drei Versuchen eingenommen. Zweimal hat sie Speda^R zu sich genommen. Einmal wurde ihr das dem Speda^R verwandte Barbiturat 5-Vinyl-5-(3'methylbutyl)barbitursäure verabreicht. Nach jeder Einnahme wurde der Urin über die folgenden zehn Tage gesammelt, um in dieser Zeitspanne die verschiedenen Metaboliten qualitativ und quantitativ zu erfassen.

2. Verwendetes Material

Für die Versuche mit Vinylbital wurde das Präparat Speda^R der Firma Byk-Gulden, Konstanz, verwendet. Von der gleichen Firma wurde 1,5 g 5-Vinyl-5-(3'methylbutyl)barbitursäure zur Verfügung gestellt. Dieses Barbiturat wurde "Isoamyl-Speda" genannt.

3. Versuchsperson

Alle Versuche wurden von Falk Fröhlich durchgeführt.

Tabelle 1: Alter, Geschlecht und Körpergewicht
 der Versuchsperson Falk Fröhlich

Speda-Experiment	Alter (Jahre)	Geschlecht	Gewicht (kg)
I (I 1a)	24	männlich	82
II (I 1b)	25	männlich	82
Isoamyl- Speda-Experiment			
III (IV)	27	männlich	82

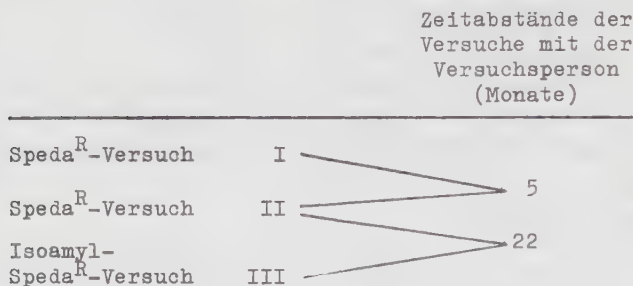
Von der Versuchsperson wurde angegeben, vormals noch nie bewußt Barbiturate eingenommen zu haben. Während der Versuchsdauer wurden keine Medikamente von ihr eingenommen.

4. Zeitlicher Ablauf der Versuche

In den Versuchen I und II wurden je einmal 300 mg 5-Vinyl-5-(3'methylbutyl)barbitursäure in Form der pulverförmigen Reinsubstanz eingenommen, in Versuch III 300 mg Isoamyl-Speda. Um Fermentinduktionen zu vermeiden, wurden längere

Zeitabstände eingehalten, die in Tabelle 2 aufgezeigt sind.

Tabelle 2: Zeitabstände zwischen den Versuchen



5. Experimentelles Vorgehen

a) Einnahme des Barbiturates

Die Versuchsperson nahm abends vor dem Schlafengehen nach Entleerung der Blase 300 mg Barbiturat ein. Über die folgenden 10 Tage wurde alle Urinausscheidungen getrennt gesammelt und bis zur Aufbereitung, längstens 48 Stunden, im Kühlraum bei 3-4° C gelagert.

b) Aufarbeitung bei Urinausscheidungen

Von jeder Urinausscheidung wurden 50 ml mit 20 %iger Weinsäure auf pH 2,0 - 2,5 gebracht und mit dem doppelten Volumen Äther zweimal in einem Scheidetrichter ausgeschüttelt. Dabei entstanden in den meisten Fällen Emulsionen, die wegen ihrer langsamen Trennung durch Zentrifugieren bei 4000 U/min über 5 Minuten in die beiden Phasen getrennt wurden. Die Extrakte wurden anschließend mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und auf dem Wasserbad eingedampft, der Extraktückstand mit 0,5 ml Äthanol aufgenommen und davon mehrfach 0,04 ml punktförmig auf Chromatographiepapier (Schleicher & Schüll Nr. 2043 b) aufgetragen. Nach zwölfstündiger aufsteigender Entwicklung in dem Fließmittelgemisch n-Butanol-Ammoniak nach Algeri und Walker (1952) wurden die Bögen eingetrocknet. Die im gefilterten UV-Licht der Wellenlänge 254 nm erscheinenden Absorptionen wurden markiert. Die Zonen, die im UV-Licht Absorption zeigten und sich zum Teil nach Besprühen mit gesättigter $\text{Hg}_2(\text{NO}_3)_2$ -Lösung angefärbt hatten, wurden spätestens nach 48 Stunden ausgeschnitten, 20 Minuten in Boratpuffer (pH 10) eluiert und spektrophotometrisch im Wellenlängenbereich zwischen 210 nm und 330 nm, ebenso in verdünnter H_2SO_4 -Lösung, untersucht. (Selbstregistrierendes Spektralphotometer Modell DK 2 der Firma Beckman Instruments, München).

6. Gefundene Metaboliten nach Verabreichung von Speda^R

Die Untersuchung der durch UV-Licht und durch Besprühen mit $\text{Hg}_2(\text{NO}_3)_2$ erhaltenen Flecke des Chromatogramms mit dem R_f -Wert 0,38 - 0,46 ergaben Absorptionsmaxima bei 266 nm - 269 nm bei pH 10 und pH 14, keine Absorptionsmaxima jedoch in verdünnter H_2SO_4 -Lösung.

Auch die meisten Fraktionen, deren R_f -Wert bei 0,35 - 0,44 lag, ergaben ein Maximum bei 266 nm - 269 nm bei pH 10 und pH 14.

Auftretende Unterschiede des R_f -Wertes dürften auf die Änderung des Laufmittelgemisches während längeren Gebrauchs zurückzuführen sein.

Geldmacher-v.Mallinckrodt und Mitarb. (1968), sowie Preuß und Mitarb. (1968), haben diese Fraktion bei Speda^R als 5-(1-Methylbutyl)barbitursäure identifiziert.

Die zum R_f -Wert 0,30 zugehörige starke absorbierende Fraktion wurde als Hippursäure identifiziert (siehe unten). Nach der papierchromatographischen Methode lassen sich mit dem verwendeten Laufmittelgemisch Hippursäure und Benzoesäure nicht immer ausreichend sicher voneinander trennen; auch eine Unterscheidung nach den Kurven des UV-Spektralphotometers ist nicht sicher möglich.

Nach Ziener (1971) wissen wir aber, daß in frischen
Urinproben nie Benzoesäure auftritt; auch nach Medi-
kamentaufnahme (Adalin, Miltaun) läßt sich keine
freie Benzoesäure feststellen (Piechotka, Beierlein,
Schwarz).

D) UV-SPEKTROPHOTOMETRISCHE AUSWERTUNG DER HIPPURSÄURE-
FRAKTIONEN VON DREI BARBITURATVERSUCHEN

1. Ermittlung der benötigten Werte

Um einen möglichen Zusammenhang zwischen der Einnahme von Speda^R bzw. "Isoamyl-Speda" und der Hippursäureausscheidung erkennen zu können, galt es, Konzentration und Hippursäuremenge der einzelnen Urinproben bzw. die gesamte Tagesausscheidung in zeitlicher Abhängigkeit darzustellen.

Zur Errechnung der Hippursäurekonzentration jeder Urinprobe wurde die Extinktion der Hippursäure-UV-Absorptionskurven abgelesen, und zwar im Maximum bei 223 - 227 nm, das beim Durchgang des UV-Lichts im Wellenlängenbereich von 210 - 330 nm durch die in Boratpufferlösung eluierte Hippursäure entstanden war, also bei pH 10 (s. S. 19). Die Größe der Extinktion entspricht einer bestimmten Hippursäuremenge im Harnextrakt und damit in jeder Harnprobe. Mit Hilfe einer Eichkurve konnten die Hippursäurekonzentrationen pro Harnprobe bestimmt und daraus die anderen benötigten Werte errechnet werden.

Da einige UV-Absorptionskurven nicht ausgewertet werden konnten, treten an einigen Stellen der graphischen Darstellung Leerstellen bzw. gestrichelte Linien auf.

2. Herstellung der Hippursäureeichkurven

Zur Herstellung der Eichkurven wurde eine wässrige Lösung von Hippursäure in einer Konzentration von $100 \mu\text{g/ml}$ hergestellt und in wechselnder Menge 50 ml Wasser zugesetzt. Danach wurde nach der unter 5 b (s.S. 19) angegebenen Methode vorgegangen und nach chromatographischer Auftrennung und Elution die Extinktion bei 254 nm im UV-Spektrophotometer gemessen. Die Beziehung zwischen der Menge zugesetzter Hippursäure und der entsprechenden Extinktion ergab eine Gerade.

3. Darstellung der Hippursäureausscheidung unter verschiedenen Gesichtspunkten

a) Hippursäuremenge einzelner Urinproben in zeitlichem Ablauf

Hierbei wurde die Hippursäuremenge in mg pro Urinprobe in zeitlichem Ablauf dargestellt (Abb. 1, 2, 3). Es zeigen sich Werte mit großer Streuung. Zur statistischen Analyse aller Hippursäuremengen eines Versuches wurde die dazugehörige Mittelwertstandardabweichung (σ) errechnet. Nun zeigte sich, daß alle Werte innerhalb der Grenze der dreifachen Mittelwertstandardabweichung

(3 σ Grenze) liegen, d.h., daß sich die teilweise hohen Werte von den übrigen Meßwerten statistisch gesehen nicht signifikant unterscheiden.

Bei derselben Versuchsperson treten nach wiederholter Einnahme derselben Menge desselben Medikamentes (300 mg Speda^R) unterschiedliche Werte auf; bei Speda^R-Versuch I (Abb. 1) liegen die Werte durchschnittlich höher als bei Speda^R-Versuch II (Abb. 2), wo eine stark abfallende Tendenz zu beobachten ist.

b) Tagesausscheidung

Die Tagesausscheidung von Hippursäure erreichte jeweils Maximalwerte am ersten Tag bei Versuch I 1a (Abb. 4), Versuch I 1b (Abb. 5) und Versuch IV 1 (Abb. 6). Diese Maximalwerte sind aber nicht signifikant (3 σ Grenze) höher als die anderen für die Tagesausscheidung ermittelten Werte. Diese Aussage gilt auch für die Konzentration der täglich ausgeschiedenen Hippursäure.

4. Vermutliche Ursache der stark schwankenden Werte

Die starken Schwankungen in allen graphischen Darstellungen sind wohl dadurch bedingt, daß die Versuche ohne Diätvorschriften durchgeführt wurden, so daß dem Organismus exogen unterschiedliche Mengen Benzoessäure zugeführt wurden. Die vom Organismus zu Hippursäure entgiftete Benzoessäure trat dann zusätzlich zur endogen entstandenen Hippursäure im Urin auf.

E) DISKUSSION UND ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit sollte geprüft werden, ob entsprechend einigen Hinweisen in der Literatur nach Einnahme von Barbiturat eine vermehrte Hippursäureausscheidung im Urin auftritt. In drei entsprechenden Versuchen, nach Einnahme von je 300 mg Barbiturat (zweimal Speda^R, einmal das Isomere, Isoamyl-Speda), konnte keine signifikante (3 σ Grenze) Erhöhung der Hippursäureausscheidung im Urin festgestellt werden; es ergaben sich nur stark wechselnde Mengen bzw. Konzentrationen, die vermutlich auf eine Abhängigkeit von der Nahrungsaufnahme zurückzuführen sind.

F) DARSTELLUNG DER GEFUNDENEN HIPPURSÄUREMENGEN IN TABELLEN UND GRAPHISCHER FORM IM ZEITLICHEN AB-
LAUF (siehe S. 27 bis 34)

Saurer Extrakt aufgetragen 0,08/1,0 in 5 ml Boratpuffer eluiert
 Erste Einnahme: 2.4.1968 300 mg Speda^R
 Falk Fröhlich Alter 24 Jahre, Größe 191 cm, Gewicht 82 kg

H i p p u r s ä u r e							
Harnprobe	Abgabe- Datum Uhrzeit	Stunden nach Einnahme	ml	mg/100 ml	Gesamt- menge mg	kumu- lative Menge mg	
I 1a	3.4.68 10.00 h	11	480	18,74	89,90	89,90	
I 2a **	3.4.68 16.00 h	17	460	11,20	51,20	141,10	
I 3a *	3.4.68 22.00 h	23	490	46,40	227,40	368,50	
I 4a **	4.4.68 16.00 h	41	455	7,04	32,00	400,50	
I 5a *	4.4.68 22.00 h	47	155	33,72	52,18	452,68	
I 6a	5.4.68 7.00 h	56	160	30,55	56,80	509,48	
I 7a	5.4.68 16.00 h	65	170	24,74	41,90	551,38	
I 8a	5.4.68 22.00 h	71	510	26,56	135,50	686,88	
I 9a	6.4.68 7.00 h	80	350	32,16	112,70	799,58	
I 10a	6.4.68 10.00 h	89	230	29,24	46,30	845,88	
I 11a	6.4.68 22.00 h	95	215	15,90	34,20	880,08	
I 12a	7.4.68 7.00 h	104	495	17,18	84,20	964,28	

I 13a	7.4.68 15.00 h	112	315	16,80	52,80	1017,08
I 14a	7.4.68 24.00 h	121	390	32,20	125,20	1142,28
I 15a	8.4.68 7.00 h	128	280	32,20	90,20	1322,48
I 16a	8.4.68 16.00 h	137	500	14,64	73,40	1305,88
I 17a	8.4.68 21.00 h	142	590	26,98	158,50	1464,38
I 18a	9.4.68 7.00 h	152	275	4,00	11,00	1475,38
I 19a	9.4.68 16.00 h	161	470	15,00	70,60	1545,98
I 20a	9.4.68 22.00 h	167	490	26,98	131,80	1677,78
I 21a	10.4.68 7.00 h	176	505	24,40	123,20	1800,98
I 22a	10.4.68 16.00 h	185	500	22,98	114,80	1915,78
I 23a	10.4.68 21.00 h	190	285	22,40	63,80	1979,58
I 24a	11.4.68 7.00 h	200	355	21,80	77,50	2057,08
I 25a	11.4.68 16.00 h	209	360	20,36	73,30	2130,38
I 26a	11.4.68 21.00 h	214	475	14,76	70,10	2200,48
I 27a	12.4.68 7.00 h	224	455	14,76	66,40	2266,88
I 28a	12.4.68 16.00 h	233	345	22,06	77,70	2344,58
I 29a**	12.4.68 22.00 h	239	300	15,00	45,00	2389,58
I 30a**	13.4.68 7.00 h	248	475	13,22	65,20	2454,78

Saurer Extrakt aufgetragen 0,08/1,0 in 5 ml Boratpuffer eluiert
 Zweite Einnahme: 25.8.1968 300 mg Speda^R
 Falk Fröhlich Alter 25 Jahre, Größe 191 cm, Gewicht 82 kg

		H i p p u r s ä u r e					
Harnprobe		Abgabe-Datum Uhrzeit	Stunden nach Einnahme	ml	mg/100 ml	Gesamt- menge mg	kumu- lative Menge mg
I	1b	26.8.68	14	430	54,90	236,30	236,30
I	2b	26.8.68 19.00 h	21	260	36,12	93,90	330,20
I	3b	26.8.68 22.00 h	24	125	36,00	45,00	375,20
I	4b	27.8.68 8.00 h	34	315	38,00	119,70	494,90
I	6b	27.8.68 24.00 h	50	180	6,10	10,98	505,88
I	7b	28.8.68 8.00 h	58	270	28,50	76,95	582,83
I	8b	28.8.68 18.00 h	68	415	17,46	72,63	655,46
I	9b	29.8.68 8.00 h	82	430	11,24	48,33	703,79
I	11b	29.8.68 22.00 h	96	285	18,62	53,07	756,86
I	12b	30.8.68 8.00 h	106	330	10,02	33,00	789,86
I	13b	30.8.68 14.00 h	112	180	11,26	20,16	810,02
I	19b	1.9.68 16.00 h	162	185	2,70	5,00	815,02

I 20b	1.9.68 21.00 h	167	300	3,00	9,00	824,02
I 22b	2.9.68 13.00 h	183	160	9,56	15,30	839,32
I 23b	2.9.68 24.00 h	194	490	7,64	37,40	876,72
I 29b	4.9.68 21.00 h	239	400	11,50	46,00	922,72
I 31b	5.9.68 13.00 h	255	315	4,24	18,20	940,92

*) = Hippursäure + Benzoessäure

**) = Benzoessäure

Saurer Extrakt aufgetragen 0,08/1,0 in 5 ml Boratpuffer eluiert
 Dritte Einnahme: 17.6.1970 300 mg Isoamyl/-Speda
 Falk Fröhlich Alter 27 Jahre, Größe 191 cm, Gewicht 82 kg

H i p p u r s ä u r e

Harnprobe	Abgabe- Datum Uhrzeit	Stunden nach Einnahme	ml	mg/100 ml	Gesamt- menge mg	kumu- lative Menge mg
IV 1	17.6.70 1.00 h	1	550	59,36	326,43	326,43
IV 3*	18.6.70 22.00 h	26	375	19,44	72,90	399,33
IV 4	19.6.70 8.00 h	36	375	29,06	109,00	508,33
IV 6	19.6.70 21.00 h	49	190	8,12	15,40	523,73
IV 7	20.6.70 8.00 h	60	275	14,64	40,30	564,03
IV 8	20.6.70 15.00 h	67	265	13,50	35,80	599,83
IV 11	21.6.70 14.00 h	90	505	12,00	60,70	660,53
IV 12	21.6.70 21.00 h	97	425	22,80	97,00	757,53
IV 13	22.6.70 7.00 h	107	490	49,26	211,70	969,23
IV 14	22.6.70 21.00 h	121	250	24,80	62,00	1031,23
IV 15	23.6.70 7.00 h	131	315	29,84	93,90	1125,13
IV 19	24.6.70 22.00 h	170	500	2,40	12,00	1137,13
IV 20	25.6.70 9.00 h	181	395	28,88	114,10	1251,23
IV 21	25.6.70 14.00 h	186	280	46,74	131,00	1382,23

Abb. 1 :
Falk Fröhlich
Erste Einnahme 2.4.68
I la 300 mg Speda

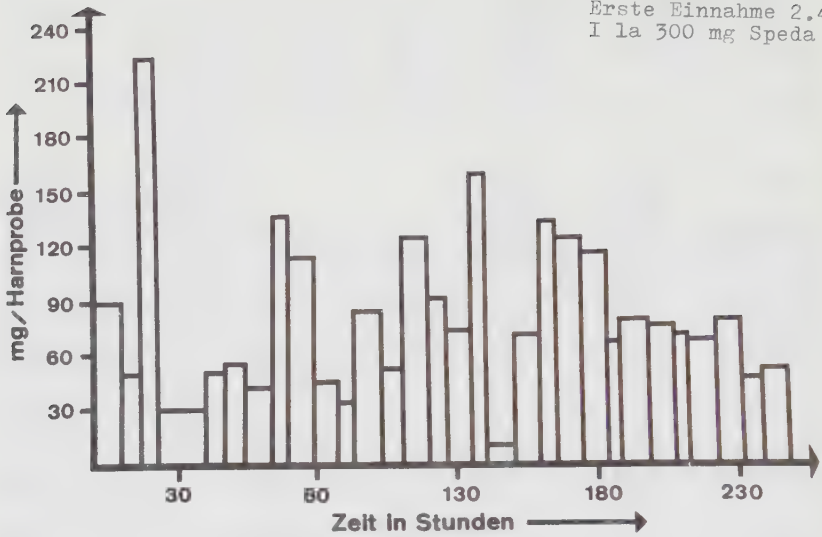


Abb. 2 :
Falk Fröhlich
Zweite Einnahme 25.8.68
I lb 300 mg Speda

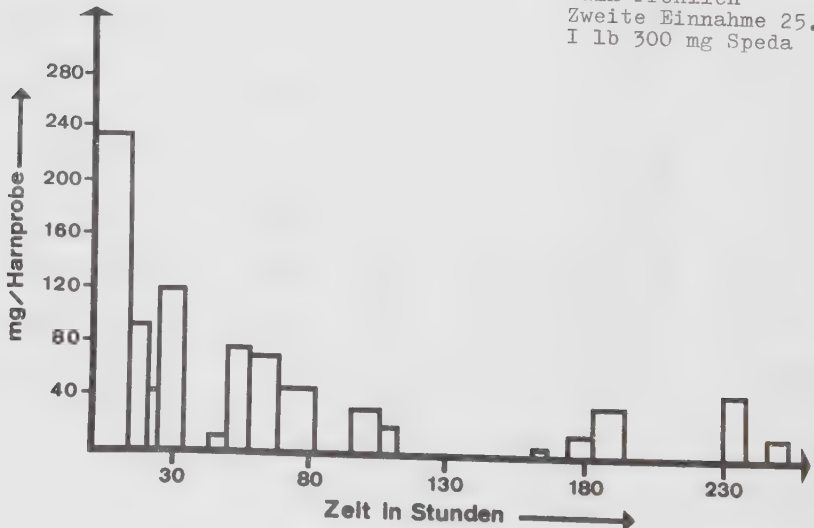


Abb. 3 :
Falk Fröhlich
Einnahme 17.6.70
IV 1 300 mg Isoamyl-Speda

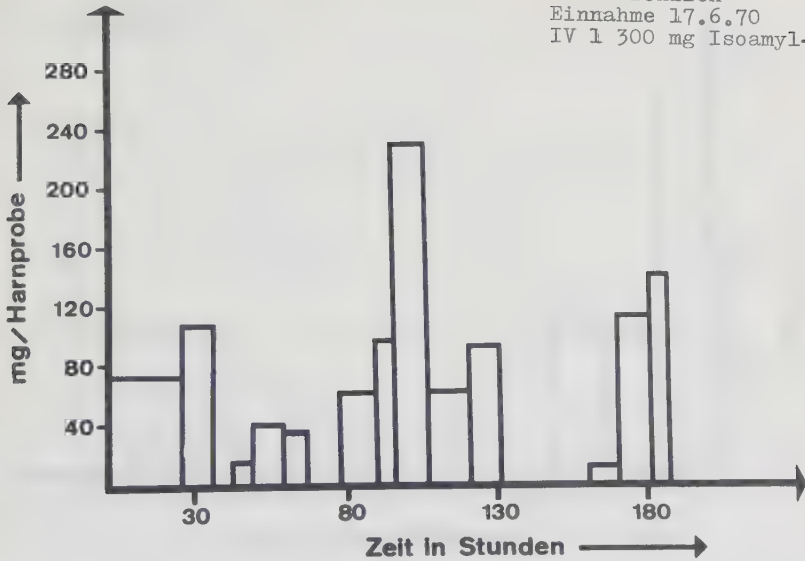


Abb. 4 :
Falk Fröhlich
Erste Einnahme 2.4.68
I la 300 mg Speda

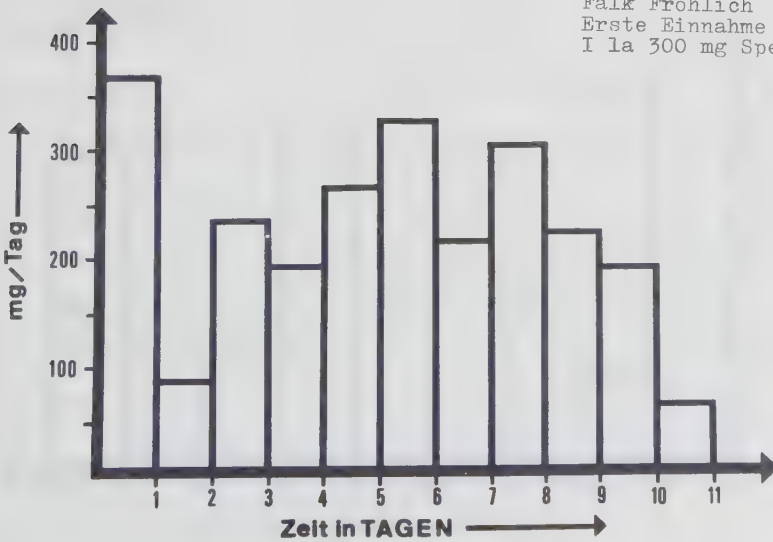


Abb. 5 :
Falk Fröhlich
Zweite Einnahme 25.8.68
I 1b 300 mg Speda

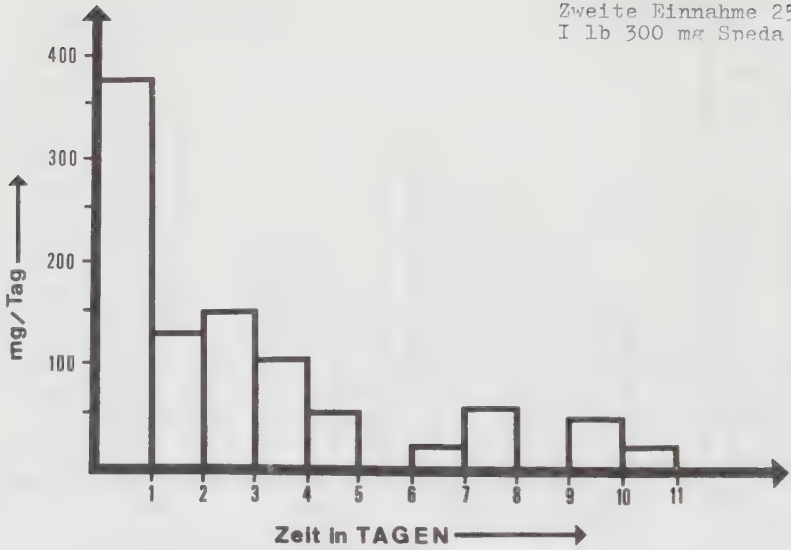
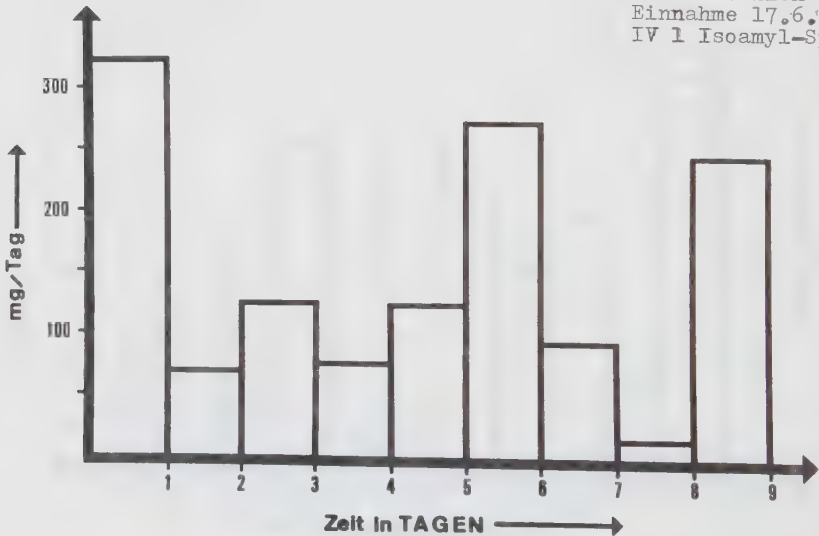


Abb. 6 :
Falk Fröhlich
Einnahme 17.6.70
IV 1 Isoamyl-Speda



G) LITERATUR

1. ALGERI, E.J. und I.T. WALKER:
Paperchromatography for identification of the
common barbiturates.
Amer. J. Clin. Path. 22, 37 (1952)
2. ARMSTRONG, M.D., F.Ch. CHAO, V.J. PARKER, P.E. WALL:
Endogenous formation of hippuric acid.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 90, 675 (1955)
3. ARMSTRONG, M.D., P.E. WALL, V.J. PARKER:
The excretion of m-hydroxyhippuric acid by humans.
J. Biol. Chem. 218, 921 (1956)
4. BEIERLEIN, A:
Dissertation Erlangen in Vorbereitung
5. BERNHARD, K., J.P. VUILLEUMIER, G. BRUBACHER:
Zur Frage der Entstehung der Benzoesäure im Tierkörper.
Helv. Chim. Acta XXXVIII, 1438 (1955)
6. BRIDGES, J.W., M.R. FRENCH, R.L. SMITH, R.T. WILLIAMS:
The fate of benzoic acid in various species.
Biochem. J. 118, 47 (1970)

7. DEISEL, K.:
Untersuchungen zur Frage der Ausscheidung von
Bromdiaethylacetylcarbamid im Harn.
Dissertation Erlangen (1955)
8. DERACHE, R., J. GOURDON:
Métabolisme d'un conservateur alimentaire:
l'acide parahydroxybenzoïque et ses esters.
Food. Cosmet. Toxic. 1, 189 (1963)
9. FLASCHENTRÄGER, B., E. LEHNARTZ:
Physiologische Chemie "Der Stoffwechsel" II, 2b.
Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg (1957)
10. FRÖHLICH, F.:
Vergleichende Untersuchungen des Stoffwechsels von
5-Vinyl-5-(1'methylbutyl)barbitursäure und
5-Vinyl-5-(o'methylbutyl)barbitursäure beim Menschen.
Dissertation Erlangen (1971)
11. GARFINKEL, D., A. LAJTHA:
A metabolic inhomogeneity of glycine in vivo.
J. Biol. Chem. 238, 2429 (1963)
12. GELDMACHER-v.MALLINCKRODT, M., G. MACHBERT und
GELDMACHER, J.:
Zum Stoffwechsel der 5-Vinyl-5(1'methylbutyl)-
barbitursäure beim Menschen.
Arzneimittel-Forsch. 18, 350 (1968)

13. GLAWATZ, U.:
Dissertation Erlangen (1971)
14. JOHANNSEN, W.J., S.H. FRIEDMANN, E.I. FELDMAN,
A. NEGRETE:
A re-examination of the hippuric acid anxiety
relationship.
Psychosom. Med. 24, 569 (1962)
15. KADELBURG, I.:
Die Hippursäureausscheidung im Urin.
Dissertation Erlangen (1971)
16. KIRSCHENBAUM, D.M.:
The papain-catalysed synthesis of substituted
hippuryl-m-toluides; steric and sequential
substrate specificity.
Arch. Biochem. 103, 249 (1963)
17. KRAMER, B., H. SELIGSON, H. BALTRUSH,
D. SELIGSON:
The isolation of several aromatic acids from
hemodialysis fluids of uremic patients.
Clin. Chim. Acta 11, 363 (1965)

18. LA DOU, J., G.L. ELLMAN, E. CALLAWAY,
I.F. EDMINSTER, R.L. CHRISTENSEN:
Correlates of manifest anxiety.
J. Psychosom. Res. 6, 41 (1962)
19. LANG, K.:
Verträglichkeit der Benzoesäure.
Zschr. Lebensmittelunters. Forsch. 112, 394 (1960)
20. LIEGLER, D.G., E.S. HENDERSON, M.A. HAHN,
V.T. OLIVERO:
The effect of organic acids on renal clearance of
methotrexate in man.
Clin. Pharmacolog. Ther. 10, 849 (1969)
21. LOGEMAN, W., G.P. GIRALDI, G. Cavagna:
Die kapillarprotektive und entzündungshemmende Akti-
vität des Benzoylcarbinols und seine Beziehung zu
Nebennierenrindenhormonen.
Arzneimittel-Forsch. 13, 1070 (1963)
22. Lowe, G., A. WILLIAMS:
Papain catalysed hydrolysis of some hippuric esters.
Biochem. J. 96, 199 (1965)
23. MÖLLER, K.O.:
Pharmakologie.
4. Auflage
Benno Schwabe & Co., Basel/Stuttgart (1961)

24. PIECHOTKA, R.:
Dissertation Erlangen in Vorbereitung
25. PREUSS, Fr. und D. MÜLLER:
Untersuchungen zur Biotransformation von
5-(1'-Methyl-n-butyl)-vinylbarbitursäure
(Vinylbital)
Arzneimittel-Forsch. 18, 412 (1968)
26. SCHANKER, L.A., D.J. TOCCO, B.B. BRODIE,
C.A.M. HOGGEN:
Absorption of drugs from the rat small intestine.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 123, 81 (1958)
27. SCHMIDT, G.:
Vorkommen und Ausscheidung von -Äthyl-
-Oxybuttersäure nach Adalinaufnahme.
Arch. exper. Path. u. Pharmacol. 229, 67 (1956)
28. SCHWARZ, W.
Dissertation Erlangen in Vorbereitung
29. STRUWE, F.E.:
Untersuchungen an Schizophrenen mit der kombi-
nierten Hippursäureprobe und mit Serumlabilitäts-
reaktionen.
Schriftenreihe LKH, Schleswig-Stadtfeld 2, 1 (1953)

30. VOGEL, G., J. STOECKERT, U. TERVOOREN:
Hemmung renal tubulärer Substanztransporte
durch Diuretika.
Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharm. Exp. Path.
255, 245 (1966)
31. VOLLGRAFF, G.:
Entgiftungs- und Ausscheidungskapazität verschiede-
ner Formen der multiplen Sklerose im kombinier-
ten Hippursäuretest.
Psychiat. Neurol. 854, 50 (1967)
32. WALZ, K.-E.:
Beitrag zur Frage der Ausscheidung und des Nach-
weises von Adalin im Harn.
Dissertation Erlangen (1954)
33. WU, H., H.C. ELLIOTT jr.:
Urinary excretion of hippuric acid by man.
J. Appl. Physiol. 16, 553 (1961)
34. ZIENER, H.:
Untersuchungen zur Frage der Ausscheidung von
Hippursäure und Benzoesäure im menschlichen Harn.
Dissertation Erlangen (1972)

Zum Schluß der Arbeit erlaube ich mir, Herrn Professor Dr. Dr. E. Weinig für die Bereitstellung eines Arbeitsplatzes an seinem Institut und die Übernahme des Korreferates meinen Dank auszusprechen.

Besonders herzlich danke ich Frau Professor Dr. Dr. M. Geldmacher-v.Mallinckrodt für die Überlassung des Themas und ihre jederzeit freundlich gewährte Hilfsbereitschaft.

Lebenslauf

Name : Karl Adolf De Shrage

geboren am : 30.8.1946

in : Fürth/Bay.

Staatsangehörigkeit : U.S.A.

Namen der Eltern : Dr. Joseph De Shrage
Thea De Shrage geb. Weissmann

Schulbildung : Sept. 1952 - Juni 1954:
"Public School" Brooklyn, New York/USA
Sept. 1954 - Juni 1960:
"Public School" u. Junior High School"
Central Islip, New York/USA
Sept. 1960 - Juni 1964:
"High School" Bay Shore, New York/USA

Studiengang : Sept. 1964 - Juni 1967:
University
Boston, Massachusetts/USA
ab Wintersemester 1967/68:
Universität Erlangen-Nürnberg
25. Juli 1973:
Medizinisches Staatsexamen

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 8520 Erlangen Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990